

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: A61K 31/40, C07K 14/71, 16/28, C12N 15/12, C12Q 1/68	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37299 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00405 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Januar 1999 (22.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 02 377.4 22. Januar 1998 (22.01.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 2, D-80539 München (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ULLRICH, Axel [DE/DE]; Türkenstrasse 104, D-80799 München (DE). BANGE, Jo- hannes [DE/DE]; Schmuzerstrasse 5, D-81373 München (DE). KNYAZEY, Pjotr [DE/DE]; Hubertusstrasse 66, D-82131 Gauting (DE). (74) Anwalt: GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR & SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 58, D-80538 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i> Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche: 28. Oktober 1999 (28.10.99)	

(54) Title: USE OF INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED TO RTK HYPERFUNCTION, ESPECIALLY CANCER**(54) Bezeichnung:** VERWENDUNG VON INHIBITOREN FÜR DIE BEHANDLUNG VON RTK-ÜBERFUNKTIONS-BEDINGTEN STÖRUNGEN, INSBESONDERE VON KREBS**(57) Abstract**

The invention relates to the use of inhibitors for the treatment and/or prevention of diseases resulting from increased receptor tyrosine kinase activity, especially cancer. Use concerns particularly the inhibition or reduction of over-expression and/or altered activity of receptor tyrosine kinases (RTKs). Such changes in the activity of receptor tyrosine kinase may be triggered particularly by a mutation of the FGFR-4, which mutation is especially a point mutation in the transmembrane domain of FGFR-4 and leads to an exchange of a hydrophobic for a hydrophilic amino acid. The invention further relates to the use of an inhibitor directed against FGFR-4 for the treatment and/or prevention of cancer. The invention also relates to a mutated FGFR-4 causing overexpression and/or altered activity in cells. The invention finally relates to a DNA and RNA sequence of a mutated FGFR-4 molecule, a pharmaceutical composition comprising the inhibitor described above, and a diagnostic and screening method.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die Folge einer erhöhten Rezeptortyrosinkinaseaktivität sind, insbesondere von Krebs. Die Verwendung ist insbesondere auf eine Inhibition oder Verminderung der Überexpression und/oder veränderten Aktivität von Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) gerichtet. Insbesondere kann diese veränderte Aktivität der Rezeptortyrosinkinase durch eine Mutation des FGFR-4 ausgelöst werden, wobei diese Mutation insbesondere eine Punktmutation in der Transmembrandomäne von FGFR-4 ist und zu einem Austausch einer hydrophoben gegen eine hydrophile Aminosäure führt. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines gegen FGFR-4 gerichteten Inhibitors für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs. Weiterhin betrifft die Erfindung einen mutierten FGFR-4, der zu einer Überexpression und/oder veränderten Aktivität in Zellen führt. Die Erfindung betrifft schließlich eine DNA- und RNA-Sequenz eines mutierten FGFR-4-Moleküls. Schließlich betrifft die Erfindung außerdem eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Inhibitor, wie oben beschrieben, ferner ein Diagnose- und Screeningverfahren.